

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРЕДСКАЗАНИЕ АФФИННОСТИ ПРОГЕСТИНОВ К ЯДЕРНОМУ РЕЦЕПТОРУ ПРОГЕСТЕРОНА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ С КОРРЕКЦИЕЙ RBA

А.В. Микурова*, В.С. Скворцов

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул. 10; *эл. почта: a.v.mikurova@ibmc.msk.ru

Проведено моделирование комплексов 3 наборов стероидных и нестероидных прогестинов с лиганд-связывающим доменом ядерного рецептора прогестерона. Для моделирования комплексов использовали процедуры молекулярного докинга, продолжительную по времени симуляцию молекулярной динамики и последующий анализ методом ММ-PBSA (ММ-GBSA). С использованием характеристик, полученных методом ММ-PBSA, а также данных двух выборок стероидных соединений, полученных разными группами, было построено уравнение предсказания величины относительной связывающей активности (Relative Binding Affinity, RBA). Величина RBA была скорректирована таким образом, чтобы во всех выборках активность сравнивалась с активностью прогестерона. Третья выборка данных использовалась в качестве тестовой. Полученное уравнение показало, что результаты предсказания могут быть применены как к стероидным молекулам, так и к нестероидным прогестинам.

Ключевые слова: рецептор прогестерона; аффинность; молекулярный докинг; молекулярная динамика; ММ-PBSA

DOI: 10.18097/BMCRM00080

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время опубликовано большое число работ, посвящённых оценке *in silico* аффинности как стероидных, так и нестероидных прогестинов к рецептору прогестерона [1]. Данные препараты широко применяются в контрацепции, заместительной и противоопухолевой терапии [2, 3]. Однако большое число таких работ, демонстрирующих неплохие результаты, ограничиваются гомологичным рядом химических соединений [4-6] и чаще всего используют технологию CoMFA [7], *a priori* нацеленную на анализ высокогомологичных рядов. В отличие от CoMFA, технологии, использующие такие процедуры как молекулярный докинг, молекулярную динамику, ММ-PBSA (ММ-GBSA) [8] или другие способы анализа модельных комплексов, позволяют делать предсказания на моделях, обученных на одном гомологичном ряде химических соединений для рядов, отличных от использованных в обучении соединений.

Ранее мы уже успешно применяли процедуры молекулярных динамики и докинга для создания уравнений предсказания аффинности производных $16\alpha, 17\alpha$ -циклоалканопрогестерона к рецептору прогестерона (RP) [6]. Однако тогда был использован ряд соединений, представляющий собой группу стероидов, имеющих несущественные структурные различия. В настоящей работе число стероидных соединений было расширено. Кроме того была добавлена небольшая группа соединений нестероидной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Структуры химических соединений и активность в отношении ядерного рецептора прогестерона [6, 9, 10] представлены на рисунках 1-2 и в таблице 1. Следует отметить, что в различных источниках авторы используют неодинаковые параметры в качестве оценки аффинности либо степени ингибирования: в двух выборках используется относительная связывающая активность (Relative Binding Affinity, RBA), а в третьей – IC_{50} . Кроме того, референсное соединение для разных выборок также различается. В нашем случае это либо прогестерон [6], либо мифепристон [10], либо соединение 74 [9]. RBA прогестерона по отношению к мифепристону ниже в 2 раза [6], а соединения 74 в 7 раз [9]. Эти соотношения были использованы для пересчёта значений и приведения данных к единому референсному

соединению. С учётом применения авторами [6, 9, 10] различных способов оценки биологической активности соединений, наиболее адекватным представляется использовать непосредственно величину RBA и расчётную величину RIA (Relative Inhibition Activity) относительно единого соединения (прогестерона). Для построения уравнений использовали десятичный логарифм RBA (RIA), что позволяет regularизовать ошибку предсказания. Разумеется, напрямую объединять величины RBA и RIA в одну выборку нельзя, однако можно ожидать, что данные величины должны между собой хорошо коррелировать, так как в основе своей имеют одно и то же явление – связывание с рецептором. Учитывая, что выборка с RIA мала, её использовали как тестовую.

Не все данные были получены по отношению к рецептору прогестерона человека. Данные, взятые из работы [6], получены на рецепторе кролика. Возможность использовать эти данные для анализа с использованием рецептора человека обсуждается в работе [6] и основана на высокой степени идентичности RP у этих видов и отдалённости имеющих аминокислотных различий от сайта связывания лиганда.

Все структуры лигандов были построены и оптимизированы средствами программы Sybyl-X [11] с расстановкой частичных атомных зарядов по эмпирической схеме с использованием поля сил MMFF [12]. Эту же схему частичных атомных зарядов использовали для лигандов и на последующих шагах.

Моделирование комплексов осуществляли посредством докинга молекул потенциальных лигандов к участку связывания прогестерона в лиганд-связывающем домене (Ligand Binding Domain, LBD) RP. Структура LBD была взята из файла 1A28 [13] в Protein Data Bank.

Построение моделей предсказания аффинности проводили на базе параметров комплексов, рассчитанных методами ММ-PBSA и ММ-GBSA [8]. Процедуры докингования и молекулярной динамики выполняли средствами программ Dock 6.7 [14] и Amber 16.0 [15] (поля сил FF14SB и GAFF2) по схеме, применённой ранее [16].

Для выполнения расчётов был использован гибридный высокопроизводительный вычислительный комплекс Федерального исследовательского центра “Информатика и управление” Российской Академии Наук (ФИЦ ИУ РАН) [17]



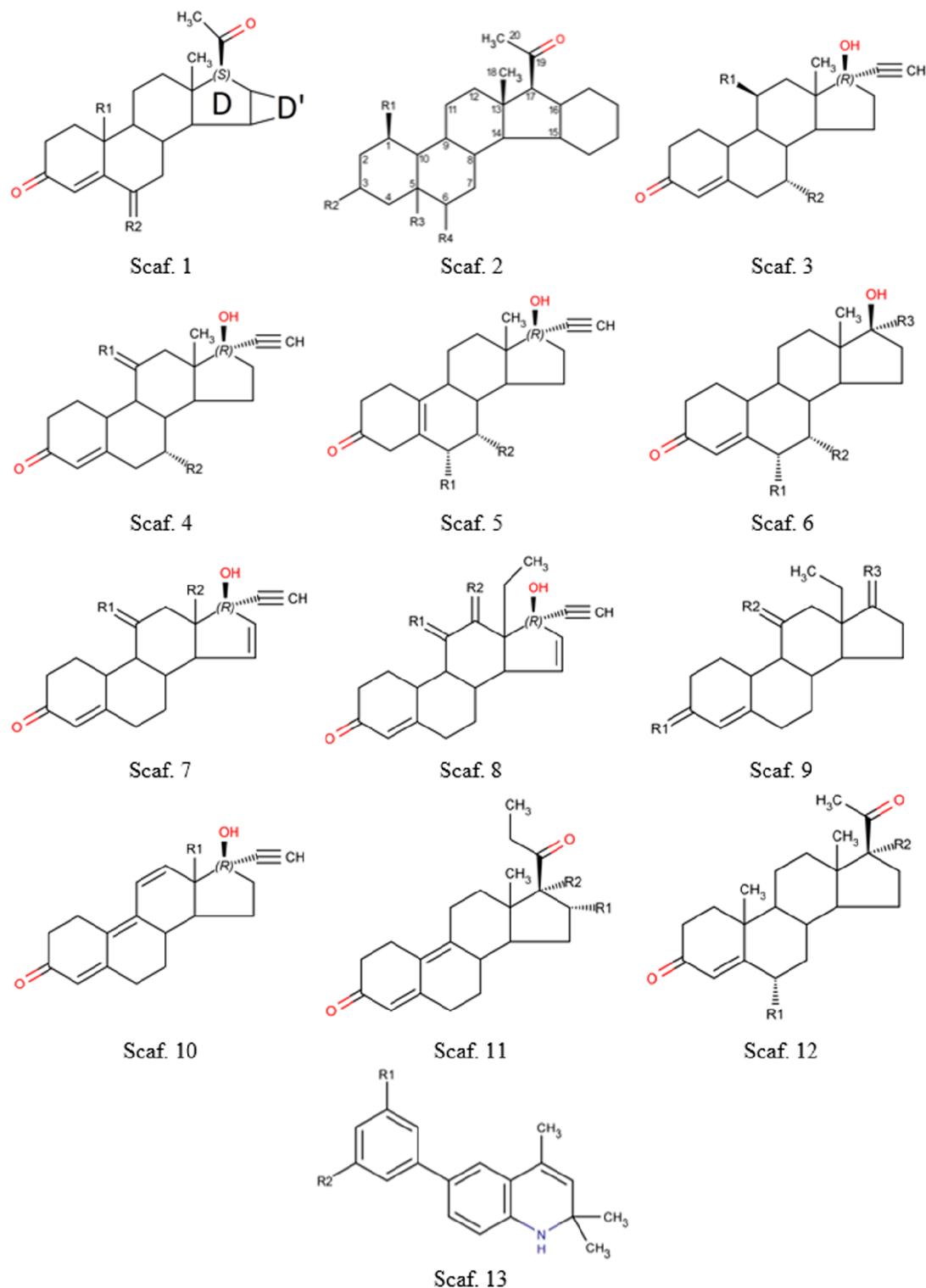


Рисунок 1. Общие элементы структуры используемых соединений, приведённых в таблице 1.

IBM Minsky (2×Power8, 4×Tesla P100). Основной объём вычислений проводили с использованием GPU ускорителей. Часть вычислений выполняли на CPU, так как использование GPU было либо неэффективно, либо не поддерживалось для данного типа вычислений. Среднее время расчётов на 1 комплекс составило 34 мин для вычислений на GPU и 5 ч на CPU.

Этапы вычислений:

- Формирование стартового набора ориентаций (поз) лиганда процедурой докирования. Всего отбирались 3 лучших по значению оценочной функции (Grid-Based Score) варианта после предварительной кластеризации с RMSD 2.0. Число вариантов ориентации 250000, шаги начальной оптимизации: 0.2 Å для смещения, 0.2° для вращения

и 2° для торсионных углов. Программа Dock 6.7 не имеет штатной возможности компиляции для использования GPU ускорителей. Однако, в связи с тем, что докирование каждой пары лиганд/белок-независимая процедура, наилучшим решением является проведение данной процедуры сразу на всём массиве структур с использованием для каждой из пар отдельного потока общим числом по числу доступных CPU ядер. На IBM Minsky оптимальным было использование 64 из 128 ядер.

- Формирование набора файлов для запуска Amber модулем tleap, включающем сольватацию 3-х вариантов комплексов (либо меньше, если процедура докирования нашла менее 3-х решений) для каждой пары. Сольватация водой (модель TIP3P). Слой воды до границ прямоугольного бокса не менее 4 Å. Не требует использования GPU.

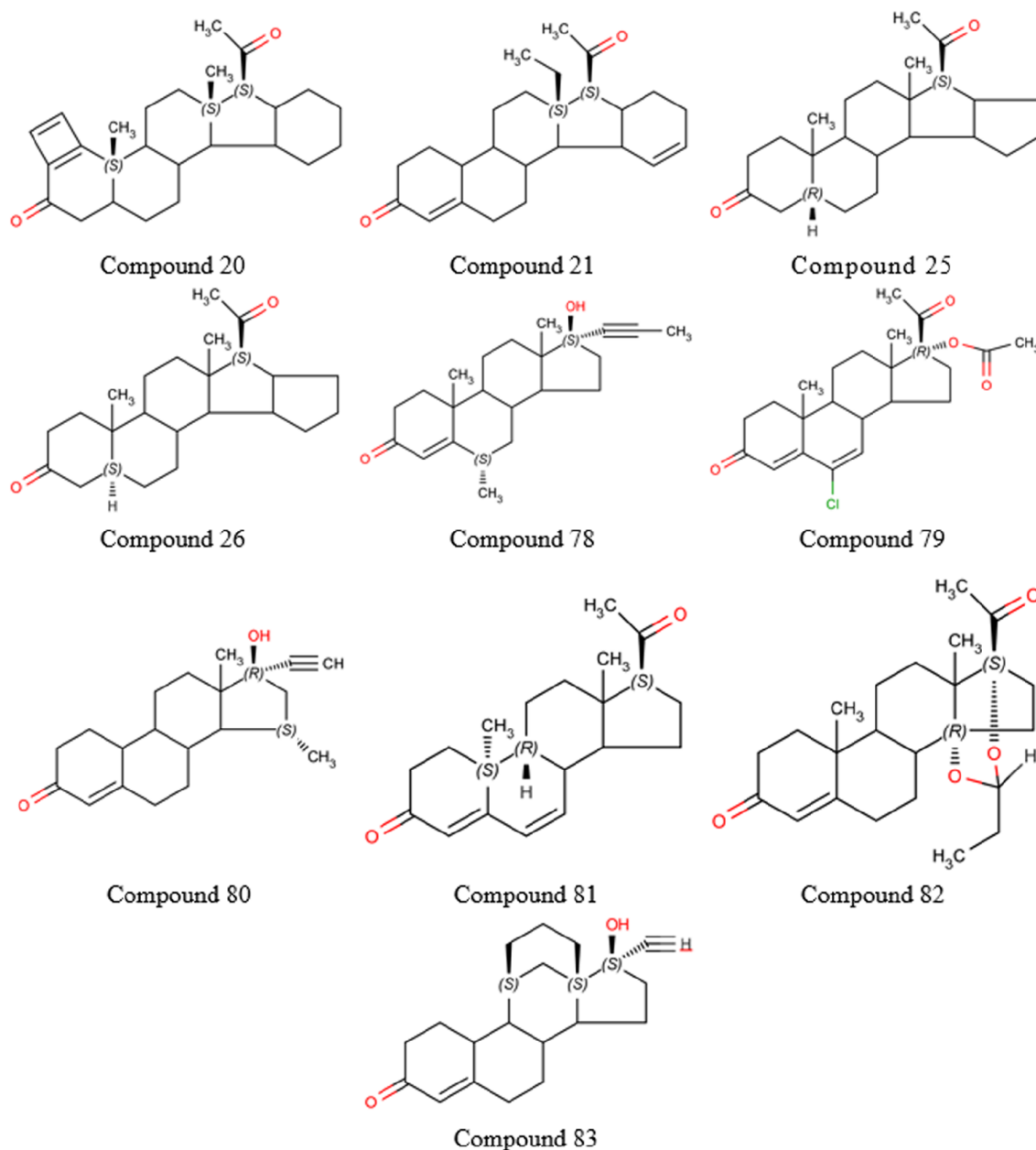


Рисунок 2. Некоторые из используемых соединений, приведённых в таблице 1.

- Минимизация общей энергии системы (1000 шагов). Этот и оба предыдущих шага объединяли в один поток (шаг 1), запуская параллельно на 64 ядрах CPU. Каждую пару лиганд/белок обчислывали независимо для всего набора лигандов (до 3-х вариантов комплексов).
- Разогрев системы от 0 K до 300 K. Использовали симуляцию молекулярной динамики на временном промежутке 20 пс с шагом в 2 фс в периодических граничных условиях (NTV ансамбль) с заторможенной структурой белка. Вычисления проводили на GPU ускорителе, запуская последовательно все варианты (шаг 2); время счёта 1-2 мин на каждый из вариантов.
- Выравнивание плотности системы при 300 K. Использовали симуляцию молекулярной динамики на временном промежутке 20 пс с шагом в 2 фс в периодических граничных условиях (NTP ансамбль) с заторможенной структурой белка. Данный этап характеризуется тем, что объём, форма и размеры бокса с системой изменяются, что не позволяет использовать GPU, и процедуру вынужденно проводили параллельно на доступных ядрах CPU (шаг 3). На используемой системе время счёта одного варианта составляло 30-35 мин, что сопоставимо со всем временем расчёта варианта на GPU.
- Уравновешивание системы при 300 K. Использовали симуляцию молекулярной динамики на временном промежутке 50 пс с шагом в 2 фс в периодических граничных условиях (NTV ансамбль).
- Симуляция молекулярной динамики (продуктивная динамика) при 300 K на временном промежутке 250 пс с шагом в 2 фс в периодических граничных условиях (NTV ансамбль), запись состояния системы каждые 10 пс. Оба последних этапа выполняли на GPU последовательно для всех вариантов (шаг 4).
- Запись состояний в процессе продуктивной динамики создавала набор из 25 точек для оценки энергии комплекса методом MM-PBSA. В существующем виде для данной процедуры использование GPU затруднено, так как требует модификации стандартных процедур, имеющихся в пакете Amber, однако процедура поддерживает экстенсивное распараллеливание, так как каждое состояние обрабатывается независимо, поэтому в нашем варианте использовали 25 ядер CPU одновременно, несмотря на то, что на используемой системе оптимальным было бы использование 16 ядер (после чего наблюдалось снижение производительности для конкретного варианта). Процедуру выполняли последовательно для всех вариантов комплексов (шаг 5).

Таблица 1. Структура и экспериментальная оценка аффинности к рецептору прогестерона используемых соединений (см. рис. 1-2).
Отбор варианта комплекса после докирования

N	IC ₅₀	log(RBI)	RBA (as in source)	log(RBA _{pr})	Ref.	Scaf. (fig. 1)	R1	R2	R3	R4	Double bond	Select by orienta- tions (rank by MM-PBSA)
1			1.00	0.000	[6]	1	Me	H, H	-			1
2			0.021	-1.678	[6]	1	Me	H, H	-CHMe-(CH ₂) ₃ -			1
3			0.0057	-2.244	[6]	1	Me	H, H	-CH ₂ -CMe=CMe-CH ₂ -			ND
4			0.25	-0.602	[6]	1	Me	H, αMe	-(CH ₂) ₄ -			1
5			0.0138	-1.860	[6]	1	CH ₂ OH	H, H	-(CH ₂) ₄ -			1
6			0.93	-0.032	[6]	1	Me	H, H	-(CH ₂) ₄ -			1
7			0.122	-0.914	[6]	1	CHO	H, H	-(CH ₂) ₄ -			1
8			0.041	-1.387	[6]	1	CH ₂ -O-C(6)	H, H	-(CH ₂) ₄ -			ND
9			0.0021	-2.678	[6]	1	CH=NO(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	H, H	-(CH ₂) ₄ -			ND
10			0.019	-1.721	[6]	1	CH=CH ₂	H, H	-(CH ₂) ₄ -			1
11			0.027	-1.569	[6]	1	CH ₂ -CH ₃	H, H	-(CH ₂) ₄ -			1
12			0.0001	-4.000	[6]	1	Me	(Z)NO(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	-(CH ₂) ₄ -			ND
13			0.86	-0.066	[6]	1	H	H, H	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -			2
14			0.40	-0.398	[6]	1	Me	H, H	-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -			2
15			0.12	-0.921	[6]	2	H	=O	H	Me	4.5; 6.7	1
16			0.003	-2.523	[6]	2	H	OH	H	=O		ND
17			0.63	-0.201	[6]	2	H	=O	H	H	1.2	1
18			0.39	-0.409	[6]	2	H	=O	H	H	6.7	1
19			0.001	-3.000	[6]	2	H	=O	βH	H	1.2	1
20			0.0001	-4.000	[6]		Fig. 2					
21			2.17	0.336	[6]		Fig. 2					
22			0.19	-0.721	[6]	2	H	H	H	H	4.5	1
23			0.001	-3.000	[6]	2	H	H	αH	H		1
24			0.07	-1.155	[6]	2	H	H	βH	H		1
25			0.003	-2.523	[6]		Fig. 2					
26			0.0012	-2.921	[6]		Fig. 2					
27			0.32	-0.495	[6]	2	H	=O	H	H	1.2	1
28			1.20	0.933	[9]	3	Me	H	-			3
29			0.17	0.084	[9]	3	OMe	H	-			1
30			0.22	0.196	[9]	3	CH ₂ Cl	H	-			ND
31			0.71	0.705	[9]	3	Et	H	-			ND
32			0.37	0.422	[9]	3	CH ₂ CH ₂ Cl	H	-			1
33			0.40	0.456	[9]	3	CH=CH ₂	H	-			3
34			0.79	0.751	[9]	3	C≡CH	H	-			ND
35			0.01	-1.146	[9]	3	CH ₂ OCH ₃	H	-			ND
36			0.16	0.058	[9]	3	OMe	αCH ₃	-			3
37			0.21	0.176	[9]	3	CN	H	-			ND
38			0.08	-0.243	[9]	3	CH=CH ₂	αCH ₃	-			ND
39			0.003	-1.669	[9]	3	CH ₂ OCH ₃	αCH ₃	-			ND
40			0.05	-0.447	[9]	3	CN	αCH ₃	-			ND
41			0.13	-0.032	[9]	3	CHF ₂	H	-			ND
42			0.41	0.467	[9]	3	Me	αCH ₃	-			ND
43			0.25	0.252	[9]	3	C≡CH	αCH ₃	-			ND
44			0.15	0.030	[9]	3	H	αCH ₃	-			ND
45			0.25	0.252	[9]	3	H	H	-			3

Примечание. RBA_{pr} – значение RBA, пересчитанное относительно прогестерона.

Таблица 1. Структура и экспериментальная оценка аффинности к рецептору прогестерона используемых соединений (см. рис. 1-2).
Отбор варианта комплекса после докирования (продолжение)

N	IC ₅₀	log(RBI)	RBA (as in source)	log(RBA _{pr})	Ref.	Scaf. (fig. 1)	R1	R2	R3	R4	Double bond	Select by orienta- tions (rank by MM-PBSA)
46			0.19	0.133	[9]	3	Et	α CH ₃	-			ND
47			0.30	0.331	[9]	4	CH ₂	α CH ₃	-			2
48			0.06	-0.368	[9]	4	(E)CH(CH ₂) ₃ CH ₃	α CH ₃	-			ND
49			0.98	0.845	[9]	4	(E)CHCH ₃	H	-			1
50			1.07	0.883	[9]	4	CH ₂	H	-			1
51			0.34	0.385	[9]	4	(E)CHF	H	-			1
52			1.90	1.133	[9]	4	(Z)CHF	H	-			1
53			0.03	-0.669	[9]	5	H	Me	-			2
54			0.005	-1.447	[9]	5	Me	H	-			2
55			0.03	-0.669	[9]	5	H	H	-			3
56			0.32	0.359	[9]	6	H	H	Et			1
57			0.16	0.058	[9]	6	Me	H	C=CH			1
58			0.12	-0.067	[9]	6	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂			ND
59			0.16	0.058	[9]	6	H	H	CH=CH ₂			2
60			0.27	0.285	[9]	6	H	Me	CH ₂ CH=CH ₂			2
61			1.82	1.114	[9]	7	H, H	Et	-			1
62			2.20	1.196	[9]	7	CH ₂	Me	-			1
63			0.49	0.544	[9]	7	H, H	Me	-			1
64			32.0	2.359	[9]	7	CH ₂	Et	-			2
65			1.91	1.135	[9]	8	CH ₂	H, H	-			1
66			0.02	-0.845	[9]	8	H, H	CH ₂	-			1
67			0.03	-0.669	[9]	8	H, H	α H, β CH ₃	-			ND
68			0.80	0.757	[9]	9	H, H	H, H	-			3
69			0.10	-0.146	[9]	10	Et	-	-			1
70			0.14	0.000	[9]	10	Me	-	-			1
71			1.29	0.964	[9]	11	Et	H	OH			ND
72			0.36	0.410	[9]	11	H	Me	H			ND
73			0.55	0.594	[9]	12	Me	OC(O)CH ₃	-			1
74			1.00	0.854	[9]	12	R ¹ =R ² =R ³ =R ⁵ =H R ⁴ =Et R ⁶ =OH					
75			0.14	0.000	[9]	12	H	H	-			1
76			1.82	1.114	[9]	12	R ¹ =R ² =R ⁴ =R ⁶ =H R ³ =Me R ⁵ =OC(O)CH ₃					ND
77			1.12	0.903	[9]	12	R ¹ =F R ² =Me R ³ =OH R ⁴ =R ⁶ =H R ⁵ =OC(O)CH ₃					2
78			0.06	-0.368	[9]		Fig. 2					
79			0.39	0.445	[9]		Fig. 2					
80			0.32	0.359	[9]		Fig. 2					
81			0.045	-0.493	[9]		Fig. 2					
82			0.41	0.467	[9]		Fig. 2					
83			0.50	0.553	[9]		Fig. 2					
84	783	3.42			[10]	13	H	H	-			1
85	750	3.40			[10]	13	F	H	-			1
86	79	2.42			[10]	13	F	F	-			3
87	38	2.10			[10]	13	CN	H	-			1
88	30	2.00			[10]	13	CN	F	-			1
89	42	2.15			[10]	13	NO ₂	H	-			1
90	70	2.37			[10]	13	NO ₂	F	-			2

Примечание. RBA_{pr} – значение RBA, пересчитанное относительно прогестерона.

Рассматривали два способа отбора вариантов. Первый – по усреднённому по 25 состояниям значению изменения свободной энергии комплекса, рассчитанному по методу ММ-PBSA. Второй (для стероидов) – отбор решения, подобного расположению прогестерона в кристаллической структуре. Значения отдельных энергетических компонентов, рассчитанных методом ММ-PBSA/ММ-GBSA, использовали в качестве независимых переменных для уравнений предсказания аффинности. Были использованы: изменение величины электростатического взаимодействия (ELE); изменение величины ван-дер-ваальсовых взаимодействий (VDW); гидрофобный (PBSUR) и сольватационный (PBCAL) вклады в изменение свободной энергии, рассчитанной методом Пуассона-Больцмана (PB); аналогичные вклады, рассчитанные обобщённым методом Борна (GB) (GBSUR и GB); рассчитанные модулем NMODE [9] значения трансляционного (TSTRA), ротационного (TSROT) и колебательного (TSVIB) энтропийных вкладов; молекулярный вес лиганда. Уравнения линейной регрессии оценивали по величине Q^2 в процедуре скользящего контроля методом исключения по одному.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты процедуры докирования отражены в таблице 1. Не для каждого случая программа Dock нашла решение. Кроме того, как видно из таблицы 1, не в каждом случае лучшим по изменению энергии рассчитанной методом

ММ-PBSA было положение, аналогичное положению прогестерона в кристалле. Для нестероидных соединений у нас не было априорного положения, поэтому в качестве основного была отобрана та ориентация лиганда, которая чаще всего была лучшей согласно энергетической оценке (рис. 2).

В таблице 2 представлены статистические характеристики ряда уравнений, полученных для двух отдельных выборок со стероидными соединениями и объединённой выборки, а также результаты тестирования на выборке нестероидных соединений. Наилучшие результаты в обучении показала выборка 1 ($R^2_{\text{обучения}}$ 0.73). Однако, учитывая, что в обучении использовали только 23 соединения, уравнение с 9 переменными может быть не совсем адекватным. Это видно на примере тестовой выборки ($R^2_{\text{предсказания}}$ 0.04) и выборки 2 ($R^2_{\text{предсказания}}$ 0.1). В данных случаях $R^2_{\text{тестирования}}$ значительно хуже, чем $R^2_{\text{обучения}}$. Под $R^2_{\text{тестирования}}$ для тестовой выборки понимается величина корреляции (R^2) между предсказанной величиной RBA и наблюдаемой величиной RBI. Выборка 2 показала весьма посредственный результат ($R^2_{\text{обучения}}$ 0.16). Соответственно, тестирование на выборке 1 и тестовой выборке также демонстрирует неадекватный результат. Объединение выборки позволяет, с одной стороны, увеличить статистическую значимость полученного уравнения ($R^2_{\text{обучения}}$ 0.44-0.47), а с другой – получить вполне удовлетворительные результаты (рис. 3) для предсказания величины RBI тестовой выборки ($R^2_{\text{тестирования}}$ 0.51). Модель позволяет уверенно ранжировать соединения тестовой выборки по прочности связывания с RP.

Таблица 2. Параметры уравнений линейной регрессии, полученные при обучении, и результаты тестирования

Learning set	R^2_L	MSE_L	Q^2	N	MSE_{LOO}	R^2_T	SE_T	R^2_T (set 3)	SE_T (set 3)
SET1	0.73	0.43	0.40	9	0.72	0.04	0.70	0.14	2.56
SET1	0.72	0.43	0.48	6	0.72	0.04	0.70	0.15	2.48
SET2	0.16	0.48	0.03	9	0.74	0.08	0.03	0.03	0.36
SET1+SET2	0.47	0.59	0.26	9	0.72	-	-	0.16	0.33
SET1+SET2	0.44	0.60	0.37	5	0.64	-	-	0.51	0.35

Примечание. R^2_L – R^2 обучения; MSE_L – среднеквадратичная ошибка обучения; Q^2 – Q^2 модели; N – число переменных; MSE_{LOO} – среднеквадратичная ошибка для метода скользящего контроля; R^2_T – R^2 предсказания для выборок SET1 или SET2, соответственно; SE_T – стандартная ошибка предсказания для выборок SET1 или SET2, соответственно; R^2_T (set 3) – R^2 предсказания для выборки SET3 (RBI); SE_T (set 3) – стандартная ошибка предсказания для выборки SET3 (RBI).

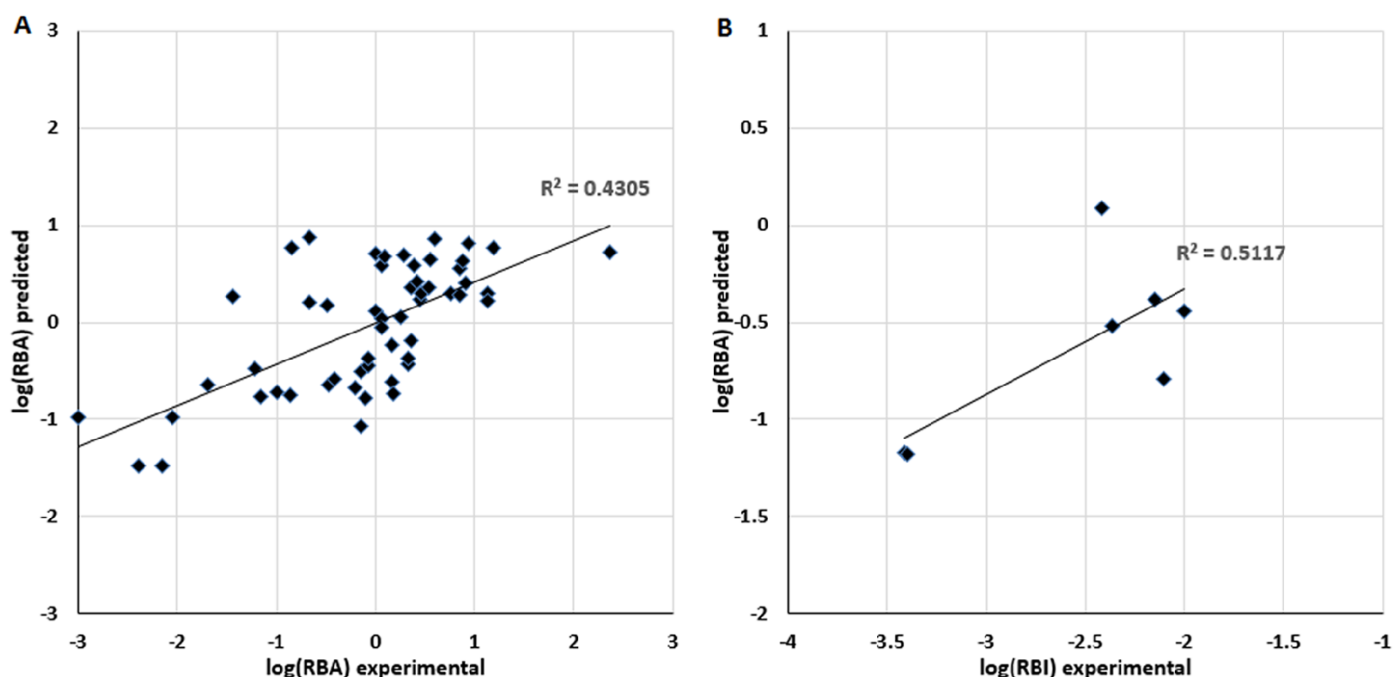


Рисунок 3. Сравнение предсказанных и экспериментальных величин RBA при обучении (A) и величины RBI при тестировании (B).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что при использовании достаточно длительной процедуры молекулярной динамики параметры, полученные в результате применения процедуры MM-PBSA (MM-GBSA), можно использовать для создания уравнений предсказания аффинности, причём использование величины RBA позволяет объединить в одну обучающую выборку данные, полученные в различных условиях, а также оценить величины, отличные от RBA.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы. Подготовка и отладка программного обеспечения выполнялась при поддержке гранта РФФИ №18-29-03100.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lagarde, N., Delahaye, S., Jérémie, A., Ben Nasr, N., Guillemain, H., Empereurmot, C., ... & Zagury, J.F. (2017) Discriminating agonist from antagonist ligands of the nuclear receptors using different chemoinformatics approaches. *Molecular Informatics*, 36(10), 1700020. DOI: 10.1002/minf.201700020
2. de Ziegler, D., & Fanchin, R. (2000) Progesterone and progestins: applications in gynecology. *Steroids*, 65(10-11), 671-679. DOI: 10.1016/S0039-128X(00)00123-9
3. Lundgren, S. (1992) Progestins in Breast Cancer Treatment: A Review. *Acta Oncologica*, 31(7), 709-722. DOI: 10.3109/02841869209083859
4. Bursi, R., & Groen, M.B. (2000) Application of (quantitative) structure-activity relationships to progestagens: from serendipity to structure-based design. *Eur. J. Med. Chem.*, 35(9), 787-796.
5. Hillisch, A., von Langen, J., Menzenbach, B., Driescher, P., Kaufmann, G., Schneider, B., & Elger, W. (2003) The significance of the 20-carbonyl group of progesterone in steroid receptor binding: a molecular dynamics and structure-based ligand design study. *Steroids*, 68(10-13), 869-878. DOI: 10.1016/j.steroids.2003.08.009
6. Fedyushkina I.V., Skvortsov V.S., Romero Reyes I.V., Levina I.S. (2013) Molecular docking and 3D-QSAR on 16 α ,17 α -cycloalkanoprogesterone analogues as progesterone

receptor ligands, *Biomeditsinskaya Khimiya*, 59(6), 622-635. DOI: 10.18097/pbmc20135906622

7. Cramer, R.D., Patterson, D.E., & Bunce, J.D. (1988) Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.*, 110(18), 5959-5967. DOI: 10.1021/ja00226a005
8. Massova, I., & Kollman, P.A. (2000) Combined molecular mechanical and continuum solvent approach (MM-PBSA/GBSA) to predict ligand binding. *Perspectives in drug discovery and design*, 18(1), 113-135.
9. Van Helden, S.P., Hamersma, H., & Van Geerestein, V.J. (1996) Prediction of the progesterone receptor binding of steroids using a combination of genetic algorithms and neural networks. In: *Genetic Algorithms in Molecular Modeling* (pp. 159-192). DOI: 10.1016/B978-012213810-2/50008-6
10. Söderholm, A.A., Lehtovuori, P.T., & Nyrönen, T.H. (2006) Docking and three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D QSAR) analyses of nonsteroidal progesterone receptor ligands. *J. Med. Chem.*, 49(14), 4261-4268. DOI: 10.1021/jm060234e
11. SYBYL-X 2.1. Certara, Princeton, NJ, USA.
12. Halgren, T.A. (1996) Merck molecular force field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions. *J. Comput. Chem.*, 17(5-6), 520-552. DOI: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5<520::AID-JCC2>3.0.CO;2-W
13. Berman, H., Henrick, K., & Nakamura, H. (2003) Announcing the worldwide protein data bank. *Nature Struct. Mol. Biol.*, 10(12), 980.
14. Kuntz, I.D., Blaney, J.M., Oatley, S.J., Langridge, R., & Ferrin, T.E. (1982) A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J. Mol. Biol.*, 161(2), 269-288. DOI: 10.1016/0022-2836(82)90153-X
15. Case, D.A., Cheatham, T.E., Darden, T., Gohlke, H., Luo, R., Merz, K.M., ... & Woods, R.J. (2005) The Amber biomolecular simulation programs. *J. Comput. Chem.*, 26(16), 1668-1688. DOI: 10.1002/jcc.20290
16. Mikurova, A.V., Skvortsov, V.S., & Raevsky, O.A. (2018) Computational Evaluation of Selectivity of Inhibition of Muscarinic Receptors M1-M4. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(3), e00072-e00072. DOI: 10.18097/BMCRM00072
17. Federal Research Center Computer Science and Control of Russian Academy of Sciences [Electronic resource]: site. - Moscow: FRC CS RAS. - URL: <http://hhpcc.frcsc.ru> (application date: 09/12/2018)

Поступила: 15. 11. 2018.
Принята к публикации: 05. 12. 2018.

PREDICTION OF PROGESTIN AFFINITY FOR THE HUMAN PROGESTERONE RECEPTOR BASED ON CORRECTED RBA DATA

A.V. Mikurova, V.S. Skvortsov*

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: a.v.mikurova@ibmc.msk.ru

The modeling of complexes of 3 sets of steroid and nonsteroidal progestins with the ligand-binding domain of the nuclear progesterone receptor was performed. Molecular docking procedure, long-term simulation of molecular dynamics and subsequent analysis by MM-PBSA (MM-GBSA) were used to model the complexes. Using the characteristics obtained by the MM-PBSA method two data sets of steroid compounds obtained in different scientific groups a prediction equation for the value of relative binding activity (RBA) was constructed. The RBA value was adjusted so that in all samples the actual activity was compared with the progesterone activity. The third data set of nonsteroidal compounds was used as a test. The resulted equation showed that the prediction results could be applied to both steroid molecules and nonsteroidal progestins.

Key words: progesterone receptor; affinity; molecular docking; molecular dynamics; MM-PBSA

ACKNOWLEDGMENTS

This work was performed within the framework of the Program for Basic Research of State Academies of Sciences for 2013-2020. The software tuning on hybrid cluster was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 18-29-03100).